

Bioprospección in silico de los productos naturales presentes en plantas medicinales utilizadas en la etnofarmacología del Estado de Morelos como antiinflamatorios.

Mariana Mares Figueroa¹, Juan Rodrigo Salazar²

¹ Universidad La Salle México, Facultad de Ciencias Químicas. Ciudad de México, México.

² Universidad La Salle México, Vicerrectoría de Investigación. Ciudad de México, México.

m.mares@lasallistas.org.mx, juan.salazar@lasalle.mx

Resumen. La *bioprospección in silico* es una herramienta que permite conocer tanto los compuestos químicos descritos en la literatura de una planta considerada medicinal, así como la posible interacción de estos compuestos en blancos moleculares relacionados con los padecimientos para los que se usan estas plantas y detalles de la posible toxicidad que puedan presentar. Este estudio se utilizará para predecir la bioactividad de los compuestos químicos y se tratará de correlacionar la presencia de estos compuestos en las plantas medicinales con el uso en la medicina tradicional de dichas especies. Mediante el uso de la *bioprospección in silico* de los blancos moleculares COX-1, COX-2, i-NOS y 5-LOX (que mantienen los mecanismos inflamatorios y amplifican las señales dolorosas) como sitios de anclaje para los componentes moleculares revisados en la literatura, se observó que las plantas estudiadas: *Verbesina crocata* Cav (capitaneja), *Argemone mexicana* L (chicalote) y *Solanum americanum* Mill (hierbamora) se encuentran elementos fitoquímicos que tienen un menor resultado de ReRank en el acoplamiento molecular y al compararlos con la bibliografía existente, representan una buena propuesta de tratamiento para mejorar la inflamación, así como contribuir con bases científicas en la Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos para el uso de las plantas en la medicina tradicional mexicana de forma segura y con mayor efectividad.

Palabras Clave: Bioprospección in silico, ReRank, *Verbesina crocata* Cav (capitaneja), *Argemone mexicana* L (Chicalote) y *Solanum americanum* Mill (Hierbamora).

1 Descripción de la problemática prioritaria abordada

Solanum americanum Mill (hierba mora), *Verbesina crocata* Cav (capitaneja) y *Argemone mexicana* L (chicalote), son plantas ampliamente usadas para el tratamiento de fiebre, tos, afecciones cutáneas, oculares, como antiinflamatorio, entre otras; en comunidades rurales de Morelos¹. Hasta la fecha se han realizado estudios científicos que han identificado los compuestos activos de la hierba mora, la capitaneja y el chicalote, pero no se han evaluado su eficacia respecto al uso etnofarmacológico que se les atribuye^{2, 3, 4}.

La capacidad antiinflamatoria que se les atribuye puede ser demostrada mediante un primer estudio científico *in silico*. Esta técnica permite la generación de información que justifique el uso racional de estas plantas medicinales dentro de la medicina tradicional, de manera tal que se sugieran estudios *in vitro* de los componentes activos que componen a estas plantas, para poder

Memorias del Concurso Lasallista de Investigación, Desarrollo e innovación

Vol. 10, Núm. 1, pp. Sal 99-104, 2023, DOI:10.26457/mclidi.v10i1.3873 Universidad La Salle México

MARIANA MARES-FIGUEROA, de la MAESTRÍA EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA, de la FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS, de la UNIVERSIDAD LA SALLE MÉXICO.

JUAN RODRIGO SALAZAR es el asesor de este trabajo.

dar respuesta a lo expuesto por la OMS “el cada vez mayor uso de la Medicina Tradicional/Medicina Complementaria o Alternativa (MT/MCA) no está acompañado por un aumento en la cantidad, la calidad y la accesibilidad de la evidencia clínica para respaldar las afirmaciones de la MT/MCA sobre su efectividad”⁵. Este conocimiento no solo nos permitirá el posible desarrollo de nuevos agentes antiinflamatorios, sino que nos permitirá contribuir al rescate de parte de nuestras raíces culturales dando el carácter científico al uso y difusión de las plantas medicinales.

2 Objetivo

Bioprospección in silico, de algunas plantas medicinales en el estado Morelos usadas como remedios antiinflamatorios (*Solanum americanum* Mill (hierba mora), *Verbesina crocata* Cav (capitaneja) y *Argemone mexicana* L (chicalote)).

3 Propuesta teórico-metodológica

Este es un estudio que se llevó a cabo en dos fases: Fase teórica (Creación de la base de datos de compuestos). Se llevó a cabo el proceso de selección: Se omitieron aquellas plantas en cuya bibliografía se confirmó que no son nativas de México (bugambilia y cabeza del huerto). En segundo lugar se excluyeron aquellas que presentaban actividad en el sistema gastrointestinal: antiparasitarias, en el sistema reproductor femenino o masculino, o que tengan actividad antimicrobiana (mexixi, manrrubio, epazote de zorrillo, diente de león altamisa, árnica y manzanilla), de la misma forma se descarta el liquidámbar ya que a pesar de tener propiedades antiinflamatorias descritas en la literatura, en Morelos ya no se encuentra en uso con la misma frecuencia que las plantas medicinales que se describieron anteriormente. En base al análisis antes descrito se eligieron un total de 3 plantas medicinales: *Solanum americanum* Mill (hierba mora), *Verbesina crocata* Cav (capitaneja) y *Argemone mexicana* L (chicalote). Se realizó la búsqueda en la literatura; en bases de datos como EBSCO, PubMed, PubChem, ELSEVIER, Google Scholar. Los artículos debían contener la descripción de los componentes fitoquímicos, así como la estructura química de los mismos. Fase de estudio *in silico*: Una vez que se contó con el nombre de los componentes se realizó la búsqueda de los componentes químicos en la base de datos PubChem para poder obtener los códigos SMILE. Con los códigos obtenidos, se diseñó la estructura molecular a través del programa ACD/ChemSketch. Una vez generadas las estructuras se seleccionaron las estructuras de la Banco de datos de proteínas (PDB), relacionadas con inflamación (COX-1, COX-2, i-NOS, 5-LOX) para realizar estudios de acoplamiento molecular entre los compuestos fitoquímicos y la diana molecular, mediante el uso del programa Molegro Virtual Docker. Se realizó acoplamiento molecular, y se seleccionó la estructura 3D-cuantitativa (códigos PDB) de la COX-1 (1eq_cox1_ibup), COX-2 (3ln1_cox2), i-NOS (3e7g_iNOS_humano), 5-LOX (5fiw_mieloperoxidasa_hum). Se realizaron un total de 3 experimentos que de acuerdo a los sitios de acoplamiento y al uso de energía para que esté se pueda llevar a cabo; se eligió la molécula que presentaba un menor uso de energía lo que nos indica que presenta una mayor posibilidad de acoplamiento con el objetivo antiinflamatorio. Los datos se analizaron en el software EXCEL a través de la desviación estándar y el promedio, se emplearon un total de 3 experimentos de acoplamiento molecular por cada una de las plantas seleccionadas considerando un nivel de significancia de 0.05. Se analizaron los resultados de la plataforma SwissADME correlacionando ambos resultados y se utilizó la

plataforma ADMETlab 2.0 para analizar los criterios de valoración relacionados con ADME (propiedades fisicoquímicas, propiedades químicas medicinales, absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad)

4 Discusión de resultados

De los 5 compuestos con menor valor de ReRank, se realizó una revisión bibliográfica en donde se encontró que para el ácido linoléico aislado de la capitaneja su actividad antiinflamatoria se encuentra documentada por el grupo de investigadores de L. Iversen⁶ y el trabajo del equipo de Duarte⁷ quien reporta que durante la cuantificación de producción de las citocinas como las interleucinas (IL-6, IL-10, IL-17A, IL1 β), Factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), y el factor de crecimiento transformador beta (TGF- β) en sobrenadante de cultivo de células de bazo, se realizó el estudio ELISA, en donde la concentración de IL-10, citocina considerada antiinflamatoria, en células estimuladas con extracto de *G. lamblia*, la producción de IL-10 se encontró elevada a los 6 días post infección en el grupo control y a los 40 días post infección en el grupo suplementado con ácido linoleico conjugado, considerando el efecto de interacción entre tiempo y tratamiento (P=0.02), es decir que la grupo suplementado con ácido linoleico fue capaz de tener una menor inflamación por la infección, por lo que Duarte sugiere que hubo una regulación de la respuesta en giardiasis relacionada al efecto de la IL-10 sobre la producción de anticuerpos de tipo inmunoglobulina A (IgA) de alta especificidad; por otro lado Campos Mondragón y colaboradores encontraron que en función de los niveles plasmáticos de homocisteína (Hcys) (como agente oxidativo) disminuyó significativamente en el grupo que consumió Ácido linoleico conjugado (de 18.01 \pm 2.65 a 15.34 \pm 2.26 μ mol/l, p=0.006)⁸ todo lo cual sugiere un efecto antiinflamatorio sugiriendo que no solo inhibe a enzimas como la COX-1 o la COX-2 sino que su actividad antiinflamatoria puede deberse a otros mecanismos. El ácido linoleico podría tener la capacidad de actuar en procesos inflamatorios crónicos y al tener la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica brinda la posibilidad de ayudar en los procesos inflamatorios crónicos que afectan al sistema nervioso central.

La bibliografía encontrada para los fitoquímicos del chicalote, se tiene que *E. Bouhlali* y col. encontró en su estudio sobre diferentes semillas de dátil que contienen los mismos compuestos de ácido cafeico, ácido ferúlico, luteína, rutina y quercetina, que de acuerdo a la literatura se encuentran en el chicalote; existe una fuerte correlación entre la inhibición de la hinchazón en la pata de las ratas con ácido cafeico (R2 1/4 0.87), ácido ferúlico (R2 1/4 0.91), luteolina (R2 1/4 0,97), rutina (R2 1/4 0,76) y quercetina (R2 1/4 0,70). Por lo tanto, el efecto sinérgico de estos compuestos fenólicos puede ser responsable de su potente actividad antiinflamatoria⁹. Por otro lado, Nur Aziz menciona que la luteolina ejerce sus efectos antiinflamatorios en parte mediante la regulación de mediadores inflamatorios y se ha demostrado que regula varias citoquinas *in vitro* e *in vivo*, las cuales son moduladores clave de la inflamación aguda y crónica¹⁰. Por otro lado, para el ácido oléico en la bibliografía N. S. Pegoraro refiere haber demostrado que la reducción de la infiltración de leucocitos en el tejido dañado por aceite de crotón, mediante el recuento histológico, confirman que los tratamientos tópicos con ácido oleico redujeron la infiltración de leucocitos al sitio inflamatorio, sus resultados aseguran que el tratamiento propuesto podría emplearse para tratar procesos inflamatorios a corto y largo plazo¹⁷. Mientras que para el ácido araquídico también conocido como ácido icosanóico o eicosanóico, Sokeng y colaboradores en el 2020 encontraron que induciendo el edema de pata por carragenina, edema de oído inducido por xileno,

formación de granuloma inducida por gránulos de algodón y prueba de placa caliente en ratas, el éster etílico del ácido aráquico produjo una inhibición máxima de 50,0 mg/kg para la carragenina en el edema inducido de la pata (62,5%), edema de oído inducido por xileno (54,5%), granuloma inducido por gránulos de algodón (47,4%)¹¹.

Para los compuestos con mejor ReRank de la hierbamora, Nashraf y colaboradores en 2020 describen que el Naringenina presenta actividad antiinflamatoria aguda en el modelo de edema de pata inducido por carragenina con resultados de $3.97 \pm 0.08/16.42\%$ para una concentración de *Gleditsia caspica* de 50mg y para 100mg $3.88 \pm 0.07/18.32\%$ usando indometacina como fármaco de referencia. Ellos refieren que los flavonoides son componentes clave involucrados en las actividades antiinflamatorias dentro de las plantas. En su estudio, seis flavonoides fueron identificados tentativamente dentro del extracto de *Gleditsia caspica* en donde además refieren que diferentes líneas de investigación biológica han reportado diferentes mecanismos antiinflamatorios de compuestos tales como el eriodictiol, apigenina, kaempferol y naringenina y sus glucósidos¹². En cuanto al Moupinamide, también denominado alfrutamida (N-feruloiltiramina) Jae B. Park refiere que mediante el uso de COX quimioluminiscente demostró que la tiferamida y la alfrutamida inhibieron la COX 1 en un 74 % ($P < 0,01$) y un 60 % ($P < 0,01$), respectivamente, a la concentración de 0,1 μM ; a la misma concentración, también inhibieron la COX 2 en un 68 % ($P < 0,02$) y un 54 % ($P < 0,02$), respectivamente¹³. Por otro lado, Ayanlowo y colaboradores demostraron mediante el uso de test *in vitro* DPPH de radicales libres que la N-transferuloiloctamina y la N trans-*p*-coumaroiloctamina tuvieron actividad antioxidante con resultados de 30.9 ± 0.6 94.04 ± 1.8 y 1380.3 ± 34 respectivamente. Se demostró que la N-trans-feruloiltiramina tiene una capacidad media de eliminación de radicales libres mientras que la N trans-*p*-coumaroiloctamina tiene una capacidad menor¹⁴. Al Teweel y colaboradores mediante el uso de Carragenina y dimetil sulfoxida (DMSO) indujeron el edema en la pata derecha de las ratas obteniendo para *p*-coumaroiltiramina actividad antiinflamatoria 0.26 ± 0.24 48.3% en relación con el porcentaje de inhibición del edema¹⁵. Por otro lado, no se encuentra bibliografía que demuestre el potencial de toxicidad de los compuestos antes mencionados creando la oportunidad de dar el seguimiento *in vitro* a los resultados obtenidos.

En la práctica diaria en las comunidades los habitantes expresan que han usado las plantas como la hierbamora, utilizándose de manera frecuente en patologías dermatológicas tales como, el denominado chincual en lactantes menores y que puede corresponder a una dermatitis por contacto del pañal o dada la complejidad del cuadro clínico a una intolerancia a los carbohidratos¹⁶, esta patología es tratada mediante baños de asiento con hierbamora en regiones como Hueyapan, Tepoztlán, Cuernavaca, Yautepec, y el chicalote que es comúnmente utilizado en Durango¹⁶. La dermatitis de contacto es una reacción inflamatoria de la piel frente a un irritante que tiene un efecto tóxico sobre el tejido dañado, ocasionando síntomas tales como: Enrojecimiento o inflamación de la piel en el área expuesta, lesiones que pueden ser de cualquier tipo, enrojecimiento, erupción, pápulas, vesículas, ampollas, además de exudado y formación de costras, picazón o quemazón y aumento de la sensibilidad de la piel. Por otro lado, la capitaneja es utilizada para tratar la retención de la placenta durante el posparto, como baños de asiento; además, se le emplea contra problemas de la piel, como salpullido, erupciones, y úlceras en la boca (aftas)¹⁶.

5 Conclusiones y perspectivas futuras

De todo lo comentado previamente observamos que los 5 compuestos con un menor resultado de ReRank de acuerdo al promedio obtenido de los resultados de los 3 experimentos de *Verbesina Crocata Cav*, *Argemone Mexicana L*, *Solanum americanum Mill* en el acoplamiento molecular y al compararlos con la bibliografía existente, representan una buena propuesta de tratamiento para mejorar la inflamación, es cierto que se requieren de estudios *in vitro* para demostrar su utilidad como posibles agentes antiinflamatorios y demostrar la toxicidad que puedan presentar así como contribuir con bases científicas en la Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos para el uso de las plantas en la medicina tradicional mexicana de forma segura y con mayor efectividad.

6 Agradecimientos

“Los autores agradecen a por su apoyo en el préstamo de equipo de laboratorio para el desarrollo de este proyecto”.

7 Referencias

1. Carmen, V. R. M. del. (2015). Acercamiento al rescate del conocimiento etnobotánico en Huexca, Morelos. Universidad Autónoma Metropolitana. Unidad Xochimilco.
2. Bouzada, M. L. M., Fabri, R. L., Nogueira, M., Konno, T. U. P., Duarte, G. G., & Scio, E. (2009). Antibacterial, cytotoxic and phytochemical screening of some traditional medicinal plants in Brazil. *Pharmaceutical Biology*, 47(1), 44–52. <https://doi.org/10.1080/13880200802411771>
3. Rosas López, R. (2015). Contribución al conocimiento etnofarmacobiológico de plantas medicinales de la región Cañada, Oaxaca. *Revista Iberoamericana de Producción Académica y Gestión Educativa*, 3, 1–16.
4. Martínez, L. D. (2016). Actividad antiinflamatoria y antioxidante del extracto hidroalcohólico del látex de *Argemone mexicana* (“Cardo santo”). http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/cybertesis/5069/Diaz_mh.pdf?sequence=1&isAllowed=y
5. WHO. (2002). Organización Mundial de la Salud Ginebra Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2002-2005. 75. http://apps.who.int/medicine-docs/pdf/s2299s/s2299s.pdf%0Ahttps://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67314/WHO_EDM_TRM_2002.1_spa.pdf?sequence=1
6. Iversen, L., Fogh, K., Bojesen, G., & Kragballe, K. (1991). Linoleic acid and dihomogammalinolenic acid inhibit leukotriene B4 formation and stimulate the formation of their 15-lipoxygenase products by human neutrophils in vitro. Evidence of formation of antiinflammatory compounds. *Agents and Actions*, 33(3–4), 286–291. <https://doi.org/10.1007/BF01986575>
7. Duarte, I. R. (2016). MODIFICACIÓN DEL PERFIL TRANSCRIPCIONAL DE TH17/T REGULADORAS EN UN MODELO MURINO DE GIARDIASIS, SUPLEMENTADO CON ÁCIDO LINOLEICO CONJUGADO. In Trabajo de Tesis. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C.
8. Campos Mondragón, M., Oliart Ros, R., & Angulo Guerrero, J. (2013). Marcadores inflamatorios en pacientes con síndrome metabólico después de consumir ácidos grasos omega-3 y ácido linoleico conjugado (CLA). *Nutr. Clín. Diet. Hosp.*, 33(1).

9. Bouhlali, E. dine T., Hmidani, A., Bourkhis, B., Khouya, T., Ramchoun, M., Filali-Zegzouti, Y., & Alem, C. (2020a). Phenolic profile and anti-inflammatory activity of four Moroccan date (*Phoenix dactylifera* L.) seed varieties. *Heliyon*, 6(2), e03436. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03436>
10. Aziz, N., Kim, M. Y., & Cho, J. Y. (2018). Anti-inflammatory effects of luteolin: A review of in vitro, in vivo, and in silico studies. *Journal of Ethnopharmacology*, 225(September 2017), 342–358. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.05.019>
11. Sokeng, S. D., Talla, E., Sakava, P., Fokam Tagne, M. A., Henoumont, C., Sophie, L., Mbafor, J. T., & Tchuenguem Fohouo, F. N. (2020). Anti-Inflammatory and Analgesic Effect of Arachic Acid Ethyl Ester Isolated from Propolis. *BioMed Research International*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/8797284>
12. Ashraf, H., Moussa, A., Seleem, A., Eldahshan, O., & Singab, A.-N. (2020). UPLC-ESI/MS/MS Profiling and Anti-Inflammatory Activity of *Gleditsia caspica*. *Archives of Pharmaceutical Sciences Ain Shams University*, 0(0), 124–134. <https://doi.org/10.21608/aps.2020.2004.1042>
13. Park, J. B. (2011). Effects of Typheramide and Alfrutamide Found in *Allium* Species on Cyclooxygenases and Lipoxygenases. 14(3), 226–231.
14. Ayanlowo, A. G., Garádi, Z., Boldizsár, I., Darcsi, A., Nedves, A. N., Varjas, B., Simon, A., Alberti, Á., & Riethmüller, E. (2020). UHPLC-DPPH method reveals antioxidant tyramine and octopamine derivatives in *Celtis occidentalis*. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 191(October 2019). <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113612>
15. Al-Taweel AM, Perveen S, El-Shafae AM, Fawzy GA, Malik A, Afza N, Iqbal L, Latif M. Bioactive phenolic amides from *Celtis africana*. *Molecules*. 2012 Mar 5;17(3):2675-82. doi: 10.3390/molecules17032675. PMID: 22391601; PMCID: PMC6268968.
16. 2009 © D.R. Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana. Hecho en México. <http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx/demtm/termino.php?l=1&t=chincual#:~:text=Enfermedad%20propia%20de%20los%20lactantes,frio%2Dcalor>
17. Pegoraro, N. S., Camponogara, C., Cruz, L., & Oliveira, S. M. (2021). Oleic acid exhibits an expressive anti-inflammatory effect in croton oil-induced irritant contact dermatitis without the occurrence of toxicological effects in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 267(October 2020). <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113486>